

氏名	吉 丸 清 道
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3695号
学位授与年月日	平成11年12月27日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者
学 位 論 文 名	Effect of Celiprolol on Resting Blood Pressure and 24-hr Heart Rate in Elderly Hypertensives (高齢高血圧患者における安静時血圧と単位時間心拍数に対するセリプロロールの効果についての研究)
論文審査委員	主 査 教 授 西澤 良記    副主査 教 授 岩尾 洋 副主査 教 授 古川 純一

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】老年者高血圧治療の長期介入試験の多くは $\beta$ 遮断剤による徐脈等の副作用について詳しく検討していない。セリプロロール（[3-[3-acetyl]-4-(3-l-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]-2,1-diethylurea）は、 $\beta$ 1-選択性と内因性交感神経刺激作用を有する第3世代の長時間作用型 $\beta$ 遮断剤である。降圧薬の薬理作用は老年者と若年者と異なると推測されるが、 $\beta$ 遮断剤の心拍数の日内変動に対する加齢の影響について殆ど報告がない。このため、著者はセリプロロールの作用を老年者高血圧患者の安静時血圧と24時間心電図での各時間毎の心拍数について明らかにするため検討した。

【対象】外来通院高血圧患者で、老年群を60歳以上とし25人（男性10人）、59歳以下の群は16人（男性10人）だった。

【方法】治療中の高血圧患者では4週間の休薬期間を設けた。セリプロロールは200mg/日投与で、その他の降圧剤は用いていない。安静時血圧は午前中に座位で2回測定、24時間ホルター心電図は、投与前と投与後3ヶ月で施行し各時間毎に最小、平均、最大心拍数を求めた。

【結果】降圧効果：老年群は161/94mmHgから147/86mmHgへ、若年群は166/96mmHgから152/88mmHgへ共に低下した。

単位時間平均心拍数の変化：日中の平均心拍数は、両群共に減少した。夜間の平均心拍数は、両群共に減少せず、若年群ではむしろ午前4時で増加した。

単位時間最大心拍数の変化：すべての時間帯で両群共に減少した。

単位時間最小心拍数の変化：若年群で口中は変化なく午前0時から4時にかけて上昇した。老年群では口中は減少するが夜間は有意な変化はなかった。

徐脈性不整脈：本剤投与による変化はなかった。

【結語】老年者では潜在性の徐脈性不整脈がしばしば認められるが、本剤投与による徐脈性不整脈は出現しなかった。若年群で夜間の心拍数が増加したのは、交感神経系の緊張が低下する夜間では $\beta$ 作動薬作用が $\beta$ 遮断薬作用を凌駕するためと考えられる。老年者では夜間の最小心拍数は上昇しなかった。これは、老年者では $\beta$ 受容体の感受性が低下しているためであると推測される。一方、若年者だけでなく老年者でも、本剤により最大心拍数が減少し、本剤が本質的には $\beta$ 拮抗薬であることを示している。 $\beta$ 受容体の感

受性が低下している老年者でも有意な降圧効果を認め、本剤の降圧効果が $\beta$ 拮抗薬作用だけでなく直接の血管拡張作用の関与も示唆している。以上、老年者では本剤投与により血圧と活動時の心拍数は低下したが、安静時、特に夜間の心拍数は上昇せず投与前とほぼ同じ心拍数を維持した。セリプロロールは、高齢者に対してより有用な降圧薬であると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

老年者高血圧治療の長期介入試験の多くは $\beta$ 遮断剤による徐脈等の副作用について詳しく検討していない。セリプロロールは、 $\beta$ 1-選択性と内因性交感神経刺激作用を有する第3世代の長時間作用型 $\beta$ 遮断剤である。 $\beta$ 遮断剤の心拍数の日内変動に対する加齢の影響について殆ど報告がない。このため、セリプロロールの作用を老年者高血圧患者の安静時血圧と24時間心電図での各時間毎の心拍数について明らかにするため検討した。

対象は、外来通院高血圧患者で、老年群を60歳以上とし25人（男性10人）、59歳以下の群は16人であった。セリプロロールは200mg/日投与で、その他の降圧剤は用いていなかった。安静時血圧は午前に測定、24時間ホルター心電図は、投与前と投与後3ヶ月で施行し各時間毎に最小、平均、最大心拍数を求めた。

降圧効果について老年群は161/94mmHgから147/86mmHgへ、若年群は166/96mmHgから152/88mmHgへ共に低下した。単位時間平均心拍数の変化については、日中は両群共に低下した。夜間では、両群共に低下せず、若年群ではむしろ午前4時で上昇した。単位時間最大心拍数の変化については、すべての時間帯で両群共に低下した。単位時間最小心拍数の変化については、若年群で日中は変化なく午前0時から4時にかけて上昇した。老年群で日中は低下するが夜間は有意な変化はなかった。本剤投与による徐脈性不整脈の出現はなかった。

若年群で夜間の心拍数が増加したのは、交感神経系の緊張が低下する夜間では $\beta$ 作動薬作用が $\beta$ 遮断薬作用を凌駕するためと考えられる。老年者では夜間の最小心拍数は上昇しなかったが、 $\beta$ 受容体の感受性が低下しているためであると推測される。しかし、老年者でも降圧効果を認め、本剤の降圧効果が $\beta$ 拮抗薬作用だけでなく直接の血管拡張作用の関与も示唆している。一方、両群共に最大心拍数が低下し、本剤が本質的には $\beta$ 拮抗薬であることを示している。以上、老年者では、本剤投与により血圧と活動時の心拍数は低下したが、安静時、特に夜間の心拍数は低下しなかった。セリプロロールは、高齢者であっても、夜間や安静時の心拍数をより生理的に維持しうる有用な降圧剤であることを明らかにしたものである。

以上の研究成果は、高血圧症の治療に大きく貢献するものであり、著者は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。